



TITLE:

# 性腺外胚細胞腫瘍の診断と治療

AUTHOR(S):

垣本, 健一

---

CITATION:

垣本, 健一. 性腺外胚細胞腫瘍の診断と治療. 泌尿器科紀要 2012, 58(12): 727-730

ISSUE DATE:

2012-12

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/168496>

RIGHT:

許諾条件により本文は2014-01-01に公開

## 性腺外胚細胞腫瘍の診断と治療

垣 本 健 一

大阪府立成人病センター泌尿器科

CLINICAL DIAGNOSIS AND TREATMENT OF  
EXTRAGONADAL GERM CELL TUMORS

Kenichi KAKIMOTO

*The Department of Urology,**Osaka Medical Center for Cancer and Cardiovascular Diseases*

Extragenadal germ cell tumors (EGGCT) are very rare and account for only 2% to 5% of all malignant germ cell neoplasms. Although multimodality treatment, including cisplatin-based chemotherapy and postchemotherapy surgery, has improved the prognosis of patients with EGGCT, few findings are available for these tumors. This article presents the clinical outcome and management of EGGCT patients.

(Hinyokika Kiyo 58 : 727-730, 2012)

**Key words :** Extragenadal germ cell tumors, Diagnosis, Treatment

## 緒 言

男性の胚細胞腫瘍は精巣原発がほとんどであるが、2～5%は精巣外（性腺外）原発といわれる<sup>1)</sup>。発生部位は中心線上、特に縦隔、後腹膜原発が多い。組織学的には精巣原発と同様で、かつ AFP (alpha-fetoprotein) や  $\beta$  hCG (beta subunit of human chorionic gonadotropin) といった腫瘍マーカーの分泌という点においても精巣原発胚細胞腫瘍と同じ性質をもつ。性腺外原発と診断するためには、精巣に触診上も超音波検査などの画像検査においても異常がないことが必要とされる。

成因については諸説あり、胎芽発生期の尿生殖隆起 (urogenital ridge) に沿った胚細胞 (germ cell) の遊走異常 (mismigration) の結果であるとする説や、血液学的・免疫学的な情報を運ぶ目的で肝・骨髄・脳に生理的に分布している胚細胞に由来するとする説など<sup>2,3)</sup>がいわれている。

精巣原発を疑う所見があり、精巣生検された組織に壊死や瘢痕組織がみられた場合は、いわゆる burned-out tumor の概念となり精巣が原発巣であった可能性が考えられる。しかし精巣にその痕跡が確認できない場合でも、精巣原発腫瘍が消失 (regression) して転移巣のみを性腺外胚細胞腫瘍であると診断している可能性はある。特に後腹膜原発の性腺外胚細胞腫瘍は多くの場合で精巣原発の転移であり、厳密な意味で診断することは難しいとする報告も散見される<sup>4-6)</sup>。

このように疾患の基本的概念として原発なのか転移なのかというところで、やや不確定な事項もあるが、臨床上是転移を有する精巣原発の進行性精巣腫瘍に準

じた全身化学療法が治療の主軸となる。

## 治 療 成 績

きわめて稀な疾患であることから、多数例での報告は少ない。大阪大学、京都府立医科大学、大阪府立成人病センターで BEP 療法導入後の1991年1月から

**Table 1.** Patients characteristics (a : seminoma, b : nonseminoma)

a	
診断時年齢	20-55歳 (中央値39歳)
原発部位	縦隔6例 (50%), 後腹膜4例 (33%), その他2例 (17%)
腫瘍サイズ	4.5-20 cm (中央値 10 cm)
転移部位	リンパ節3例, 骨1例
IGCCC分類	Good 11例 (92%), intermediate 1例 (8%)
治 療	化学治療のみ4例, 化学治療+外科切除5例, 化学治療+放射線治療2例, 化学治療+外科切除+放射線治療1例
n = 12.	
b	
診断時年齢	19-44歳 (中央値30歳)
原発部位	縦隔17例 (44%), 後腹膜16例 (41%), 縦隔および後腹膜4例 (10%), その他2例 (5%)
腫瘍サイズ	1.8-30 cm (中央値 10 cm)
転移部位	リンパ節18例, 肺18例, 肝7例, 骨3例, 脳2例, 脾1例
IGCCC分類	Good 4例 (10%), intermediate 4例 (10%), poor 27例 (69%), 分類不能・不明4例 (10%)
治 療	化学治療のみ12例, 化学治療+外科切除24例, 化学治療+外科切除+放射線治療3例
n = 39.	

2010年6月までに治療が行われた51例を集計した。セミノーマ、ノンセミノーマ症例の患者背景をそれぞれ示した (Table 1a, b)。ノンセミノーマ症例39例中27例 (69%) が IGCCC 分類<sup>7)</sup>で poor prognosis 群に分類された。全症例51例の5年全生存率は68%であった。病理組織別、原発巣別、IGCCC 分類別、ノンセミノーマ症例での原発巣別、肺転移有無別の5年全生存率、p 値 (log-rank 検定) を示した (Table 2)。縦隔原発ノンセミノーマ症例の生存率が特に悪かった。

Bokemeyer らが<sup>8)</sup>635例の international analysis の集計を報告した論文<sup>8)</sup>の要旨を示した (Table 3)。原発部位は縦隔341例、後腹膜283例でやや縦隔原発例が多

く、ノンセミノーマ症例が全体の83%を占めていた。生存率はセミノーマが原発部位によらず88%と良好であり、ノンセミノーマでは縦隔原発症例の5年生存率は49%、後腹膜原発症例のそれは63%であり、縦隔原発ノンセミノーマ症例の成績がさわめて悪いことが海外多数例の検討でも明らかである。縦隔原発ノンセミノーマは生存率3%とする過去の報告もあったが<sup>9)</sup>、シスプラチンの導入により寛解率は40~80%となり、生存率も以前と比較すると改善した<sup>10~16)</sup>。これには、より有効な化学療法レジメンの開発と化学療法後の残存腫瘍に対する積極的な手術療法が寄与していることは明らかである。

また縦隔原発ノンセミノーマでは、Klinefelter's syndrome (上記報告<sup>8)</sup>では縦隔原発ノンセミノーマ287例中3例)や白血病などの血液疾患の合併 (同17例)が多く、縦隔原発ノンセミノーマは発生母地が異なる別の範疇の疾患ではないかという考え方もある。血液がん縦隔原発ノンセミノーマは共通の前駆細胞から生じるのではないかという仮説を述べた報告もある<sup>17)</sup>。

### 精巣腫瘍診療ガイドライン2009年版

性腺外胚細胞腫瘍に関するクリニカルクエスションは2項目だけである (Table 4)。症例が少ないため残念ながら診断・治療ともエビデンスレベルの高い新しい報告はみられない。性腺外胚細胞腫瘍の診断については前述の通り、まだ controversial なところがある。つまり真に性腺外から発生するのか、精巣が原発でその転移巣のみを診断しているのか議論が分かれている。性腺外胚細胞腫瘍が疑われた症例で治療開始前に精巣生検を行った検討では、精細管内悪性胚細胞 (intratubular malignant germ cells, ITMGC, 精細管上皮内癌も同義)、あるいは癒痕や線維化や壊死といった burned out tumor を示唆する所見があるもの、すなわち精巣原発を示唆する所見がみられるものが約60%あったと報告している<sup>18~19)</sup>。

しかしそのような精巣原発を示唆する所見と性腺外病変が同時にあるからといって必ずしもその2つが同じ origin からの発生であるという証拠にはならない。

精巣生検 (精巣摘除) の必要性については、後腹膜原発と考えられる症例で精巣に何らかの所見があれば正確な診断のために必要であるという意見や、進行症

**Table 2.** Possible prognostic factors for relapse in extragonadal germ cell tumors

	症例数	5 年全生存率	P 値
セミノーマ	12	92	0.053
ノンセミノーマ	39	62	
後腹膜原発	20	85	0.038
縦隔原発*	27	56	
IGCCC 分類			
Good	15	92	
Intermediate	5	100	
Poor	27	48	
ノンセミノーマ			
後腹膜原発	16	81	0.023
縦隔原発*	21	43	
肺転移あり	18	39	0.003
肺転移なし	21	81	

\* 縦隔・後腹膜原発例も含む。

**Table 3.** International analysis for extragonadal germ cell tumors

1975-1996年, 11施設における性腺外胚細胞腫瘍 (縦隔, 後腹膜原発) 635例を集計
ノンセミノーマ524例 (83%), セミノーマ104例 (16%)
縦隔原発341例 (51%), 後腹膜原発283例 (45%)
治療成績
Seminoma
全体の5年生存率88% (原発巣による違いなし)
Nonseminoma
縦隔原発の5年生存率49%, 後腹膜原発の5年生存率63%

**Table 4.** 精巣腫瘍診療ガイドライン2009年版より

CO29 性腺外胚細胞腫瘍においてどのような診断が推奨されるか?	推奨グレードB 若年男性において縦隔, 後腹膜など体の中心線上に分布する腫瘍が認められ, hCG あるいは AFP の上昇を伴い胚細胞腫瘍が疑われる場合には, 精巣超音波で精巣原発を否定し, 次に腫瘍からの生検を施行する。
CO30 性腺外胚細胞腫瘍においてどのような診断が推奨されるか?	推奨グレードB 性腺外胚細胞においては, 進行性精巣腫瘍と同様に IGCCC にしたがって推奨されている化学療法を行う。

**Table 5.** A summary of the main reports discussing the management of primary mediastinal germ cell tumors

施設	結果	コメント
MD Anderson Cancer Center (2010), n = 27, 1998-2005	(Median follow-up = 51.3 months) ■Median OS = 33.5 months ■ $\beta$ -HCG > 1,000 mIU/ml, 縦隔外病変はリスクファクター	■サルベージ化学療法は、精巣原発ほどの効果はなく、逆に適切な手術時期を逃がしてしまう可能性が示唆された。
Memorial Sloan-Kettering Cancer Center (2011), n = 57, 1980-2008	(Median follow-up = 63.6 months) ■Median OS = 31.5 months ■化学療法後/術前のマーカーの正常化が最も有意な予後改善因子	■化学療法後にマーカーが上昇している症例でも、完全切除可能と判断するなら手術する価値はある。
Indiana University (2008, 2010), n = 158, 1982-2007	(Median follow-up = 64 months) ■残存癌細胞 (germ cell or nongerm cell), 術後マーカー高値の2つが有意な予後不良因子 ■マーカー高値で手術した35人のうち9人(26%)が長期生存	■Viable な癌細胞 (+) 症例は予後不良も、積極的かつ完全摘出により長期生存の可能性ある。 ■導入化学療法後マーカー高値でも完全摘出できれば治癒がありえる。 ■Bleomycin なしのレジメンは手術時の呼吸器合併症が減少。 VIP > BEP

例では化学療法の開始を優先すべきなど統一されたものはない。

この議論はともかく、性腺外胚細胞腫瘍と診断するために、まず可能な限り腫瘍の生検を試みるべきである。腫瘍マーカー (AFP,  $\beta$ hCG) の著明な上昇があり胚細胞腫瘍であることが非常に濃厚であるが腫瘍生検が技術的に困難な場合、早急に化学療法を開始する必要があるような臨床症状を有する場合などに省略されることもある。しかし胚細胞腫瘍の確定とセミノーマ、ノンセミノーマの鑑別の目的のため原則施行すべきである。腫瘍生検に関して新しい手法に関する報告<sup>20)</sup>がある。これは開腹生検、開胸生検、CT ガイド下生検など従来から行われてきた方法では困難な場合に超音波内視鏡を用いて腫瘍を生検 (endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: EUS-FNA) したものである。症例報告ではあるが、従来法では生検できなかった部位で診断がつけられる意義は大きい。

また性腺外胚細胞腫瘍の治療後、時に異時性精巣腫瘍 (metachronous testicular cancer, MTC) の発生があることは知られている。2010年 Hashimoto らは<sup>21)</sup> 51例の性腺外胚細胞腫瘍症例で MTC が発生したのは5例で、すべてが後腹膜原発症例であった。性腺外胚細胞腫瘍の治療開始から MTC の診断までの期間は15～120カ月 (中央値64カ月)、病理所見は3例がセミノーマ、1例がセミノーマ+奇形腫、1例がセミノーマ+卵黄嚢腫瘍+奇形腫で全例セミノーマ成分が含まれており、観察期間4～30カ月で全例 NED (no evidence of disease) であった。6年間での MTC の累積発生率は8.3%であった。Bokemeyer らの報告<sup>8)</sup>では MTC の発生は635例中16例にみられた。うち12例は後腹膜原発例、4例が縦隔原発例で Hashimoto ら<sup>21)</sup>と同様、後腹膜原発例が多かった。また原発巣の病理組織は16例中15例がノンセミノーマであったのに対し、MTC の組織は16例中11例がセミノーマであったことも特徴的である。性腺外胚細胞腫瘍治療後から MTC 診断までの期間は14～102カ月 (中央値60カ月) であった。観

察期間中央値51カ月 (1～154カ月) で全例 NED であった。性腺外胚細胞腫瘍の診断から10年間での MTC の累積発生率は10.3%であった。MTC は報告をみる限り予後良好といえるが、嚴重な長期フォローアップが必要である。

繰り返して述べているように、縦隔原発ノンセミノーマは治療成績が特に悪く注目されている。海外の主要施設からの最近の治療成績の報告をまとめた (Table 5)<sup>13-16)</sup>。いずれの報告も全生存率の中央値は30カ月前後であった。特に強調されているポイントを列記すると、①サルベージ化学療法は精巣原発ほどの効果は見込めない可能性があること、②化学療法後に腫瘍マーカーが正常化していなくても、完全切除できるならば手術で長期生存が得られる可能性があること、③将来的に広範な肺の手術をする必要があると考えられる症例では導入化学療法は BEP 療法よりもプレオマイシンが含まれない VIP 療法が望ましい場合があることである。

## 結 語

性腺外胚細胞腫瘍の診断と治療に関して2009年版精巣腫瘍診療ガイドラインを検証するにあたり、疾患の概要と比較的新しい報告のいくつかを述べた。

きわめて稀な疾患であることから、症例の集積が難しくエビデンスの見直しをしていくことは容易ではない。しかし確実にいえるのは、縦隔原発ノンセミノーマ症例は導入化学療法に対する反応が悪く、さらに化学療法後の手術適応の判断も容易でないことがあり治療成績がきわめて悪いということである。縦隔原発ノンセミノーマへの対処が今後の最大の課題であると考えられる。

## 文 献

- Collins D and Pugh R: Classification and frequency of testicular cancer. Br J Urol **36**: 1-11, 1964
- Friedman NB: The function of the primordial germ

- cell in extragonadal tissues. *Int J Androl* **10**: 43–49, 1987
- 3) Chaganti RSK and Houldsworth J: Genetics and biology of adult human male germ cell tumors. *Cancer Res* **60**: 1475–1482, 2000
  - 4) David P, Karla BP, Otto M, et al.: Extragonadal retroperitoneal germ cell tumor: primary versus metastases? *Arch Esp Urol* **60**: 713–719, 2007
  - 5) Coulier B, Lefebvre Y, de Visscher L, et al.: Metastases of clinically occult testicular seminoma mimicking primary extragonadal retroperitoneal germ cell tumors. *JBR-BTR* **91**: 139–144, 2008
  - 6) Angulo JC, González J, Rodríguez N, et al.: Clinicopathological study of regressed testicular tumors (Apparent extragonadal germ cell neoplasms). *J Urol* **182**: 2303–2310, 2009
  - 7) The International Germ Cell Cancer Collaborative Group: International germ cell consensus classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. *J Clin Oncol* **15**: 594–603, 1997
  - 8) Bokemeyer C, Nichols CR, Droz JP, et al.: Extragonadal germ cell tumors of the mediastinum and retroperitoneum: results from an international analysis. *J Clin Oncol* **20**: 1864–1873, 2002
  - 9) Economou JS, Trump DL, Holmes EC, et al.: Management of primary germ cell tumors of the mediastinum. *J Thorac Cardiovasc Surg* **83**: 643–649, 1983
  - 10) Dulmet EM, Macchiarini P, Suc B, et al.: Germ cell tumors of the mediastinum. a 30-year experience. *Cancer* **72**: 1894–1901, 1993
  - 11) Ganjoo KN, Rieger KM, Kesler KA, et al.: Results of modern therapy for patients with mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Cancer* **88**: 1051–1056, 2000
  - 12) Nichols CR, Saxman S, Williams SD, et al.: Primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors: a modern single institution experience. *Cancer* **65**: 1641–1646, 1990
  - 13) Rodney AJ, Tannir NM, Siefker-Radtke AO, et al.: Survival outcomes for men with mediastinal germ-cell tumors: the University Texas MD Anderson Cancer Center experience. *Urol Oncol*: 2010 [Epub ahead of print]
  - 14) Sarkaria IS, Bains MS, Sood S, et al.: Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors. *J Thorac Oncol* **6**: 1236–1241, 2011
  - 15) Kesler KA, Rieger KM, Hammoud ZT, et al.: A 25-year single institution experience with surgery for primary mediastinal nonseminomatous germ cell tumors. *Ann Thorac Surg* **85**: 371–378, 2008
  - 16) Radaideh AM, Cook VC, Kesler KA, et al.: Outcome following resection for patients with primary mediastinal nonseminomatous germ-cell tumors and rising serum tumor markers post-chemotherapy. *Ann Oncol* **21**: 804–807, 2010
  - 17) Orazi A, Neiman RS, Ulbright TM, et al.: Hematopoietic precursor cells within the yolk sac tumor component are the source of secondary hematopoietic malignancies in patients with mediastinal germ cell tumors. *Cancer* **71**: 3873–3881, 1993
  - 18) Daugaard G, Rorth M, von der Maase H, et al.: Management of extragonadal germ-cell tumor and the significance of bilateral testicular biopsies. *Ann Oncol* **3**: 283–289, 1992
  - 19) Fossa SD, Aass N, Heilo A, et al.: Testicular carcinoma in situ in patients with extragonadal germ-cell tumours. *Ann Oncol* **14**: 1412–1418, 2003
  - 20) Womeldolph CM, Zalupski MM, Knoepp SM, et al.: Retroperitoneal germ cell tumor diagnosed by endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration. *World J Gastrointest Oncol* **2**: 443–445, 2010
  - 21) Hashimoto K, Fujimoto H, Kouno T, et al.: The incidence and management of metachronous testicular germ cell tumors in patients with extragonadal germ cell tumors. *Urol Oncol* **30**: 319–324, 2012 [Epub 2010 May 14]

(Received on July 19, 2012)

(Accepted on September 3, 2012)